



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/ Review**

Szczepienia ochronne u chorych dorosłych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych – zalecenia sekcji do spraw zakażeń PALG

Vaccination of hematopoietic cell transplantation adult recipients – guidelines of Infectious Diseases Working Group PALG

Agnieszka Piekarska^{1,*}, Sebastian Giebel², Grzegorz Władysław Basak³, Jarosław Dybko⁴, Kazimierz Hałaburda⁵, Iwona Hus⁶, Ewa Karakulska-Prystupik³, Beata Jakubas⁷, Patrycja Mensah-Glanowska⁷, Piotr Rzepecki⁸, Agnieszka Wierzbowska⁹, Lidia Gil¹⁰

¹ Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

² Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii w Gliwicach, Polska

³ Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

⁴ Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

⁵ Klinika Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Polska

⁶ Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

⁷ Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Polska

⁸ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Polska

⁹ Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

¹⁰ Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 30.10.2016

Zaakceptowano: 30.01.2017

Dostępne online: 16.02.2017

Słowa kluczowe:

- szczepienia
- zalecenia
- przeszczepienie komórek krwiotwórczych

ABSTRACT

Infections are the most serious complications in patients undergoing hematopoietic cell transplantation (HCT). Vaccinations occur to be undeniably one of the most important prophylactic strategies and are routinely recommended in the post-transplantation period. Their use reduces the incidence of infections and infection-related mortality. In this paper, we present the current guidelines for active immunization after HCT for the Polish patient population as worked out by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). The guidelines include the recommended vaccines, the optional vaccines and vaccination with live pathogens. The management in specific situations such as graft versus host disease and for HCT recipients travelling to exotic countries is clarified. We also present the proposal for organization of the vaccination program in transplant centers. The

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk, Polska. Tel.: +48 583492230.

Adres email: babajaga@gumed.edu.pl (A. Piekarska).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.01.003>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.



Key words:

- Vaccines
- Guidelines
- Hematopoietic cell transplantation

improvement in realization of the vaccination protocol is one of the key aspects of post-transplantation care in Poland.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Transplantacja komórek krwiotwórczych (HCT; *hematopoietic cell transplantation*), od czasu jej wprowadzenie przed ponad 50 laty, wpłynęła na poprawę rokowania i wydłużenie przeżycia wielu pacjentów z chorobami nowotworowymi i nienowotworowymi, zwłaszcza z chorobami krwi. W oparciu o dane z międzynarodowego rejestru EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*), aktualnie w Europie przeprowadza się ponad 40 000 procedur HCT rocznie i liczba ta rośnie [1].

Zakażenia pozostają jednym z najpoważniejszych powikłań u chorych poddawanych przeszczepianiu komórek krwiotwórczych. Są odpowiedzialne za 7–17% zgonów po HCT i stanowią drugą, po nawrotach choroby podstawowej, przyczynę śmiertelności u tak leczonych chorych. Leczenie z zastosowaniem HCT głęboko i długotrwale ingeruje w układ immunologiczny chorego, zaburzając jego funkcje. Spośród czynników wpływających na ryzyko powikłań infekcyjnych po transplantacji największe znaczenie mają neutropenia, występująca bezpośrednio po zastosowanym leczeniu przygotowującym, czynnościowe i ilościowe zaburzenia komórkowe oraz humoralne związane z opóźnioną rekonstrukcją immunologiczną w przebiegu leczenia i reakcji przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GVHD; *graft versus host disease*) u biorców alogenicznych HCT.

Stosowane współcześnie strategie rozpoznawania, profilaktyki i leczenia zakażeń po HCT, opracowane w ramach konferencji ECIL (*European Conference on Infection in Leukemia*) oraz przez amerykańskie IDSA (*Infectious Disease Society of America*), wpłynęły znacząco na zmniejszenie występowania wczesnych powikłań infekcyjnych. Postęp w zakresie szeroko pojętych technik transplantacyjnych i leczenia wspomagającego oraz wydłużenie życia chorych po HCT powodują, że do najistotniejszych współcześnie problemów należy identyfikacja czynników ryzyka późnych infekcji, zapobieganie im oraz ich leczenie. Niewątpliwie najważniejszą strategią profilaktyczną w tym zakresie są szczepienia, rutynowo dzisiaj zalecane w okresie potransplantacyjnym.

W pracy przedstawiono rekomendacje dotyczących szczepień u chorych dorosłych poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych w Polsce (Tab. I i II) oraz propozycję organizacji szczepień w ośrodkach transplantacyjnych opracowane w ramach Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG).

Zasady ogólne dotyczące szczepień po HCT

Pacjenci poddawani transplantacji komórek krwiotwórczych, tak alogenicznych, jak i autologicznych, tracą po zabiegu odporność wyindukowaną wcześniejszymi szczepieniami oraz przebytymi chorobami [2]. Potwierdzono, że szczepienia

Tabela I – Kryteria ewaluacji dowodów medycznych wg siły ich rekomendacji
Table I – Evidence-based rating system used to determine the strength of recommendations

Kategoria	Definicja	Rekomendacje
A	Silne dowody na skuteczność i istotną korzyść kliniczną	Silnie rekomendowane
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale jedynie na ograniczoną korzyść kliniczną	Generalnie rekomendowane
C	Niewystarczające dowody skuteczności; lub skuteczność nie przewyższa potencjalnych niepożądanych konsekwencji (np. toksyczność leków lub interakcje) lub kosztów chemioprotektyki lub (podobnych) działań alternatywnych	Opcjonalnie
D	Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na działanie niepożądane	Generalnie nie rekomendowane
E	Silne dowody przeciwko skuteczności lub działania niepożądanego	Jednoznacznie nie rekomendowane

Tabela II – Kryteria ewaluacji dowodów medycznych wg jakości dowodów ich rekomendacji
Table II – Evidence-based rating system used to determine the quality of evidence supporting recommendation

Kategoria	Definicja
I	Dowody z co najmniej jednego dobrze przeprowadzonego kontrolowanego randomizowanego badania klinicznego
II	Dowody z co najmniej jednego dobrze przeprowadzonego badania klinicznego bez randomizacji; badania kohortowego lub kliniczno-kontrolnego (preferowane badania z więcej niż jednego ośrodka); liczne badania seryjne; lub dramatyczne (istotne) wyniki z badań niekontrolowanych
III	Dowody opierające się na opiniach autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komitetów ekspertów

po HCT wpływają na zmniejszenie ryzyka wystąpienia wielu infekcji i śmiertelności z ich powodu i, pomimo że ich skuteczność oceniano u chorych poddawanych transplantacji od dawców rodzinnych i niespokrewnionych po przygotowaniu mieloablacyjnym, powinny być stosowane niezależnie od intensywności kondycjonowania i źródła komórek hematopoetycznych [3].

Ze względu na okres konieczny dla choćby minimalnej rekonstrukcji immunologicznej, nie zaleca się rozpoczynania szczepień przed upływem trzech miesięcy po transplantacji. Uwzględniając najbardziej optymalny czas przeprowadzenia rekomendowanych szczepień opisanych poniżej, przeciwwskazania do ich przeprowadzenia są wąskie i obejmują następujące stany, które opracowano na podstawie publikacji [4-7] oraz danych umieszczonych na stronie CDC (Centers for Disease Control and Prevention):

- czynna choroba nowotworowa w okresie chemioterapii i/lub radioterapii
- czynna infekcja
- intensywna immunosupresja
 - sterydoterapia: prednizon > 0,5 mg/kg/dobę > 14 dni
 - blokery TNF-alfa
 - rytuksymab i inne przeciwciała monoklonalne anty-CD20
 - terapia immunosupresyjna trójkłowa.

Szczepienia przed HCT

Przed HCT zaleca się przeprowadzenie szczepień zgodnie z zaleceniami dla danej populacji (najczęściej dotyczy to dzieci), choć w praktyce jest to bardzo trudne, ponieważ większość chorych jest w trakcie chemioterapii lub leczenia immunosupresyjnego. Wskazane jest zastosowanie szczepienia przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV; hepatitis B virus) u chorych nieszczepionych wcześniej. Istnieją badania wskazujące na przedłużone utrzymywanie się ochronnego miana przeciwciał po HCT u biorców immunizowanych przed transplantacją szczepionkami skoniugowanymi przeciwko pneumokokom i *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) oraz przeciwko tężcowi. Wykazano również skuteczność szczepionki inaktywowanej przeciwko wirusowi ospy i półpaśca (VZV; *Varicella-Zoster Virus*) zastosowanej przed autologicznym HCT [8]. Konieczne jest przestrzeganie następujących zasad:

- szczepionki inaktywowane ≥ 2 tygodnie przed HCT
- szczepionki żywe ≥ 4 tygodni przed HCT (tylko u chorych nieleczonych przed HCT z zastosowaniem chemioterapii, radioterapii lub terapii immunosupresyjnej)
- nie wcześniej niż 3 miesiące po zakończeniu chemioterapii i/lub radioterapii
- nie wcześniej niż 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub innym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20.

Szczepienia u dawców komórek krwiotwórczych

U dawców komórek krwiotwórczych zaleca się przeprowadzenie szczepień zgodnie z zaleceniami dla danej populacji. W odniesieniu do szczepionki przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR; *Measles-Mumps-Rubella*), VZV oraz skojarzonej (MMR-V), szczepienia należy przeprowadzić nie później

niż 4 tygodnie przed pobraniem komórek. Dyskusyjne z punktu widzenia logistyki i etyki pozostaje szczepienie dawców w celu uzyskania „korzyści immunologicznej” u biorców przeszczepu. Wykazano jednakże, że zastosowanie skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom oraz Hib, szczepionki przeciwko tężcowi, krztuścowi i przeciwko HBV u dawców może korzystnie wpłynąć na odpowiedź immunologiczną na szczepienia wykonane u biorcy po transplantacji [4, 8].

Szczepienia zalecane u pacjentów po HCT (Tab. III)

Szczepienie przeciw *Streptococcus pneumoniae*

Inwazyjne zakażenia pneumokokowe stanowią realne zagrożenie zarówno we wczesnym, jak i późnym okresie po transplantacji komórek krwiotwórczych [9, 10]. Ze względu na czynnościowy hiposplenizm, odpowiedź na szczepienia, szczególnie polisacharydowe, jest słaba u pacjentów po HCT [11-13]. Wprowadzenie szczepionek skoniugowanych (PCV; *pneumococcal conjugated vaccine*) poprzez indukowanie odpowiedzi zależnej od limfocytów T zwiększa szanse na wytworzenie ochronnego miana przeciwciał przeciw podanym serotypom bakterii [3, 4, 14], a przeprowadzone w ostatnich latach badanie kliniczne ze szczepionką skoniugowaną Prevenar13 udowodniło jej bezpieczeństwo i immunogenność u pacjentów we wczesnym okresie potransplantacyjnym [15]. Z tego względu obecnie zaleca się podanie 3 dawek PCV13 w odstępach 4-tygodniowych od 3. do 6. miesiąca po HCT oraz dawki przypominającej po 6 miesiącach. Dawka przypominająca może być szczepionką polisacharydową 23-walentną (PPSV23) podaną w celu poszerzenia spektrum serotypów pod warunkiem, że pacjent nie cierpi na przewlekłą postać GvHD (cGvHD; *chronic GvHD*) [3]. U chorych leczonych immunosupresyjnie z powodu cGvHD czwarta dawka powinna być również szczepionką skoniugowaną, podaną po 6 miesiącach [4, 5].

W sytuacji zachorowania na udowodnioną mikrobiologicznie infekcję pneumokokową pomimo przeprowadzonego programu szczepień, zalecane jest oznaczenie serotypu bakterii i jeżeli należy on do spektrum pokrywanego przez szczepionkę, program immunizacji czynnej należy powtórzyć i oznaczyć miano przeciwciał ochronnych miesiąc po trzeciej dawce [16].

Jeżeli sytuacja finansowa pacjenta uniemożliwia zakup szczepionki PCV13, należy stosować profilaktykę antybiotykową i podać dwie dawki szczepionki PPSV23 w 12 i 24 miesiącu po HCT. Profilaktykę można zakończyć najwcześniej miesiąc po podaniu ostatniej dawki szczepionki. Warto, aby decyzję o odstawieniu profilaktyki antybiotykowej poprzedzała ocena miana przeciwciał ochronnych, niestety niedostępna powszechnie w Polsce.

Szczepienie przeciw wirusowi grypy

U pacjentów po HCT zachorowanie na grypę może mieć bardzo ciężki przebieg, ze śmiertelnością sięgającą 10-15%. Program szczepień przeprowadza się co roku w okresie jesienno-zimowym, z użyciem szczepionek inaktywowanych,

Tabela III – Szczepienia zalecane
Table III – Recommended vaccinations

Szczepionki przeciw:	Typ szczepionki	Rozpoczęcie szczepień (mies. po HCT)	Ilość dawek szczepionki	Siła rekomendacji
<i>S. pneumoniae</i> PCV13 PPSV23	skoniugowana polisacharydowa	3–6 mies. 12 mies. (bez GvHD)	3 + 1 1 + 1	BI
Wirusowi grypy	inaktywowana	(4)–6 mies.	1 (+1)	AII
<i>H. influenzae</i> typu B (Hib)	skoniugowana	3–6 mies.	3	BII
Blonica/Tężec (dT/DT)	toksoid	6 mies.	3 (+ 1 [*])	BII
<i>B. pertussis</i> (aP)	acelularna	6 mies.	3 (+ 1 [*])	BIII
Wirusowi zakażenia wątroby typu B (HBV)	rekombinowana	6 mies.	3 (+ 1 ^{**})	BII
Wirusowi polio (IPV)	inaktywowana	6 mies.	3 + 1	BII

^{*} do rozważenia dawka przypominająca 12 miesięcy po pierwszej dawce (np. pacjent szczepiony podczas immunosupresji) ze względu na brak możliwości oceny miana przeciwciał ochronnych

^{**} z oceną poszczepiennego miana przeciwciał anty-HBs (wy tłumaczenie w tekście)

których bezpieczeństwo i skuteczność zostały sprawdzone w badaniach klinicznych. Immunizację przeciwko grypie należy rozpocząć od 6. miesiąca po HCT, podając jedną dawkę szczepionki [17]. W sytuacji zwiększonego epidemiologicznego zagrożenia można podać szczepionkę od 3. miesiąca po HCT, ale ze względu na ryzyko niewystarczającej odpowiedzi immunologicznej szczepienie należy powtórzyć po 4 tygodniach. Duże znaczenie ma też szczepienie domowników pacjenta oraz pracowników służby zdrowia, co zmniejsza ryzyko transmisji zakażenia na pacjenta [4, 18].

Szczepienie przeciw *Haemophilus influenzae* typ b (Hib)

Ciężkie zakażenia wywołane bakterią otoczkową Hib najczęściej występują w pierwszym roku po HCT. Wykazano wysoką immunogenność szczepionki skoniugowanej stosowanej we wczesnym okresie po HCT, niezależnie od stosowanej terapii immunosupresyjnej czy występowania GvHD [19]. Ze względu na wysokie zagrożenie powikłaniami infekcyjnymi szczepienie Hib rozpoczyna się od 3. do 6. miesiąca po HCT i zaleca się podawanie w sumie 3 dawek w odstępie 4–6 tygodni [4, 18]. Dostępna jest w Polsce złożona szczepionka DTaP-Hib-IPV.

Szczepienie przeciw tężcowi i błonicy

W wielu badaniach obserwacyjnych udokumentowano obniżanie się ochronnego miana przeciwciał poszczepiennych przeciw tężcowi i błonicy [20]. Zaleca się podanie przynajmniej 3 dawek szczepionki zawierającej anatoksynę błoniczą i tężcową (DT lub dT; *Diphtheria*+ *Tetanus*) od 6. miesiąca po HCT. Do rozważenia pozostaje podanie dawki przypominającej 12 miesięcy po pierwszej dawce u pacjentów, u których istnieje ryzyko nieadekwatnej odpowiedzi immunologicznej (np. chorzy leczeni immunosupresyjnie w okresie szczepień podstawowych), lub ze względu na brak możliwości pomiaru miana przeciwciał ochronnych. Podkreśla się, że szczególnie u pacjentów z cGvHD podawanie zmniejszonej dawki anatoksyny błoniczej może wiązać się z niewystarczającą odpowiedzią immunologiczną [18]. Z tego względu w tej grupie pacjentów preferuje się stosowanie szczepionek zawierających

pełną dawkę toksoidu błoniczego (30 j), dostępną m.in. w szczepionce wieloskładnikowej Pentaxim®.

Szczepienia przeciw *Bordetella pertussis* (pałeczce krztuśca)

Według danych epidemiologicznych, w dobie powszechnych szczepień przeciw krztuścowi u dzieci, głównym rezerwuarem pałeczki krztuśca są ludzie dorośli i stanowią oni realne zagrożenie dla pacjentów po HCT [21]. Z drugiej strony, decyzją rodziców część dzieci w Polsce nie została poddana szczepieniom ochronnym, co doprowadziło do pojawienia się zachorowania na krztusiec także u dzieci w wieku szkolnym i przedszkolnym w ostatnich latach. W związku z tym należy uwzględnić szczepienie przeciw krztuścowi u pacjentów po HCT w Polsce. Dostępne szczepionki wieloskładnikowe (np. dTaP; dTaP-IPV; DTaP-IPV-Hib) zawierają acelularną szczepionkę na krztusiec. Immunizację czynną rozpoczynać należy od 6. miesiąca po HCT podając kolejno 3 dawki w odstępie 4 tygodni [3–5]. Do rozważenia pozostaje podanie dawki przypominającej 12 miesięcy po 1 dawce u pacjentów, u których istnieje ryzyko nieadekwatnej odpowiedzi immunologicznej (np. pacjenci leczeni immunosupresyjnie w okresie szczepień podstawowych) lub ze względu na brak możliwości pomiaru miana przeciwciał ochronnych.

Szczepienie przeciw wirusowi HBV

Ze względu na sytuację epidemiologiczną w Polsce, zwiększającą ryzyko zakażenia podczas procedur inwazyjnych oraz zagrożenie dla chorego związane z zakażeniem w okresie immunosupresji, wskazana jest immunizacja przeciw HBV po HCT [22]. Stosuje się szczepionkę rekombinowaną od 6. miesiąca po przeszczepieniu. Obowiązuje podanie 3 dawek w odstępie 4 tygodni oraz, w razie konieczności (miano anty-HBs < 10 IU/ml), dawki przypominającej 20 µg lub 40 µg 18 miesięcy po HCT (12 miesięcy po pierwszej dawce) z kontrolą miana po podaniu czwartej dawki [4, 18]. W przypadku braku odpowiedzi serologicznej na szczepienie istnieje możliwość powtórzenia całego cyklu immunizacji pojedynczą lub podwójną dawką szczepionki

(40 µg) [4]. U chorych leczonych immunosupresyjnie z powodu cGvHD immunizację należy przeprowadzić w okresie obniżenia aktywności cGvHD oraz monitorować miano przeciwciał anti-HBs.

Z uwagi na duże rozpowszechnienie immunizacji czynnej przeciw HBV zarówno wśród biorców, jak i dawców w Polsce oraz zjawisko adoptywnego transferu odporności, należy oznaczyć miano przeciwciał anti-HBs przed rozpoczęciem programu immunizacji czynnej. U części pacjentów ochronne miano przeciwciał anti-HBs utrzymuje się przez wiele lat po HCT.

Szczególną grupą pacjentów są chorzy anti-HBc(+) – poza koniecznością stosowania u nich profilaktyki przeciwwirusowej (obecnie zalecany jest entecavir), należy również przeprowadzić szczepienie przeciwko HBV w przypadku braku przeciwciał anti-HBs lub obniżającego się ich miana, ponieważ redukuje to ryzyko serokonwersji [23].

Szczepienie przeciw wirusowi polio

Dzięki dobrze prowadzonemu programowi szczepień ochronnych w Polsce i Europie ryzyko zachorowania na poliomyelitis jest skrajnie niskie (ostatnie zachorowanie związane z dziką postacią wirusa polio w Polsce wystąpiło w 1984 roku). W 2005 roku WHO uznało Europę za wolną od choroby wywołanej dzikim wirusem polio. Rezerwuarem wirusa pozostają jednak nadal niektóre kraje na terytorium Afryki i Azji. Udowodniono obniżanie się miana przeciwciał poszczepiennych już we wczesnym okresie po HCT [20]. Dlatego szczególnie u osób, które planują podróżować do obszarów endemicznych, należy przeprowadzić program ochronnych: stosuje się 3 dawki szczepionki inaktywowanej (IPV) od 6 miesiąca po HCT oraz dawkę przypominającą 12 miesięcy po pierwszej dawce [24]. Zdaniem autorów, tak długo, jak

szczepienie przeciw polio należy do szczepień obowiązkowych u dzieci, trzeba rozważyć rewakynację u biorców HCT dla ich bezpieczeństwa. Wycofano już z użycia w Polsce szczepionkę doustną zawierającą żywego wirusa.

Szczepienia opcjonalne (Tab. IV)

Szczepienie przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)

Najbardziej narażeni na powikłania związane z zakażeniem wirusem brodawczaka (HPV; *human papillomavirus*) są pacjenci poddawani przedłużonej terapii immunosupresyjnej, szczególnie w przebiegu cGvHD [18]. Szczepionki 2-walentne, skierowane przeciwko onkogennym wirusom HPV 16 i 18, chronią przed zachorowaniem na raka szyjki macicy, pochwy i raka prącia. Szczepionka 4-walentna (HPV 6, 11, 16, 18) dodatkowo zapobiega kłykcinom kończystym. Dostępna od 2015 roku szczepionka 9-walentna- 9vHPV (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) daje lepszą ochronę przed zachorowaniem na raka szyjki macicy oraz dodatkową przed wirusami odpowiedzialnymi za raka odbytu. 9vHPV jest przeznaczona dla obu płci. Szczepienie to zalecane jest od 9. do 26. roku życia [25]. Najwcześniej można rozpocząć program immunizacji 6–12 miesięcy po HCT. Ze względu na brak danych dotyczących immunogenności tych szczepionek u pacjentów po transplantacji rekomendowane są 3 dawki w odstępach 2-miesięcznych [4, 5].

Szczepienie przeciw *Neisseria meningitidis*

Dostępna jest obecnie szczepionka skoniugowana 4-walentna skierowana przeciw serotypom A, C, W135 i Y dwoinki zapalenia opon mózgowych. Jej immunogenność

Tabela IV – Szczepienia opcjonalne i nie zalecane
Table IV – Optional or non-recommended vaccinations

Szczepionki przeciw:	Typ szczepionki	Rozpoczęcie szczepień (mies. po HCT)	Ilość dawek szczepionki	Siła rekomendacji
Wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)	inaktywowana	6–12 mies.	3	CIII
<i>Neisseria meningitidis</i>	skoniugowana	6–12 mies.	2	CIII
Wścieklizna	inaktywowana	Po ekspozycji	5	CIII
Wirusowi zakażenia wątroby typu A (HAV)	inaktywowana	6–12 mies.	2	CIII
Wirusowi odkleszczowego zapalenia mózgu	inaktywowana	6–12 mies.	3	CIII
Przecinkowcowi cholery	inaktywowana	Nie zalecana	-	DIII
Wirusowi ospy wietrznej/półpaśca (VZV) z niskim mianem wirusa (Varivax®)	żywa atenuowana	≥ 24 mies.*	2	CIII
Wirusom odry, świnki, różyczki (MMR)	żywa atenuowana	≥ 24 mies.*	1 – 2	EIII (<24 mies.) CII/CIII
Wirusowi żółtej febry	żywa atenuowana	≥ 24 mies.*	1	EIII (<24 mies.) CII/CIII
BCG	żywa	Przeciwwskazana	-	E II
Wirusowi grypy donosowa	żywa	Nie zalecana	-	EIII
Polio doustna	żywa	Nie zalecana	-	EIII
VZV z wysokim mianem wirusa (Zostavax®)	żywa	Nie zalecana	-	EIII
Rotawirusowi	żywa	Nie zalecana	-	EIII

* tylko pacjenci immunokompetentni, przy braku cech cGvHD i przynajmniej 3 miesiące po odstawieniu leczenia immunosupresyjnego

nie budzi zastrzeżeń u chorych po splenektomii, zatem powinna być również skuteczna u pacjentów z cGvHD. Szczepienie to wykonuje się głównie u dzieci i młodych dorosłych. U dorosłych szczepienie to należy rozważyć w przypadku anatomicznej lub czynnościowej aspleniei (np. w przebiegu cGvHD) oraz zwiększonego zagrożenia zakażeniem w środowisku życia pacjenta (np. rekruci wojskowi, mieszkańcy akademików, mikrobiolodzy) [5]. Szczepienie można rozpocząć 6–12 miesięcy po transplantacji. Zaleca się podanie 2 dawek w odstępie miesiąca [26]. Inwazyjna choroba meningokokowa w Polsce jest w wysokim odsetku wywoływana przez serogrupę B. W związku z tym u pacjentów poddawanych szczepieniu przeciwko *Neisseria meningitidis* zasadne jest rozszerzenie immunizacji o szczepionkę zawierającą serogrupę B, od kilku miesięcy dostępną na rynku polskim. Podobnie zalecane jest zastosowanie 2 dawek w odstępie miesiąca.

Szczepionki z żywych patogenów (Tab. IV)

Szczepienie przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV)

Szczepienie przeciw VZV można rozważyć u seronegatywnych pacjentów, co najmniej 2 lata po HCT, bez cech GvHD, którzy nie otrzymują leczenia immunosupresyjnego przez przynajmniej 3 miesiące i wcześniej odpowiedzieli na inaktywowane szczepionki [18]. Spośród szczepionek zawierających atenuowany żywy wirus VZV, z jego różną zawartością, tylko szczepionka Varivax zawierająca niższe miano wirusa (1350 PFU) może być rozważana u pacjentów po HCT [3]. Podaje się dwie dawki w odstępie dwóch miesięcy.

Istnieje niewiele danych dotyczących bezpieczeństwa immunizacji czynnej przeciw VZV, dlatego w profilaktyce ospy wietrznej i półpaśca obowiązuje stosowanie acyklowiru.

Jeżeli u kogoś z otoczenia chorego wystąpi wysypka po podaniu szczepionki VZV, musi on unikać kontaktu do czasu ustąpienia wysypki, a pacjent powinien przyjmować profilaktycznie acyklowir.

Szczepienie przeciw wirusom odry, świnki, różyczki (MMR)

Szczepionkę zawierającą żywe atenuowane wirusy odry, świnki i różyczki można podać najwcześniej 2 lata po HCT, chorym bez objawów GvHD i przynajmniej 3 miesiące po odstawieniu leczenia immunosupresyjnego oraz 8–11 miesięcy po ostatniej dawce dożylnych immunoglobulin [4]. Do immunizacji czynnej można zakwalifikować dzieci oraz seronegatywnych dorosłych. U dzieci stosuje się dwie dawki szczepionki w odstępie dwóch miesięcy. U dorosłych zaleca się podanie 1–2 dawek [3–5, 18].

Sytuacje szczególne

Przewlekła choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi

Przewlekła choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi rozwija się u znaczącego odsetka pacjentów po HCT. Może mieć wielonarządowe objawy, najczęściej przypominające

obrazem klinicznym choroby tkanki łącznej [27]. Powikłania infekcyjne związane cGvHD i jej terapią immunosupresyjną pozostają istotną przyczyną zgonów [28]. Ze względu na czynnościowy hiposplenizm pacjenci z cGvHD znacznie gorzej odpowiadają na szczepienia ochronne, szczególnie polisacharydowe, natomiast podawanie szczepionek z żywym patogenem jest przeciwwskazane [12, 13, 29].

Według najnowszych zaleceń, u chorych z GVHD nie należy odraczać terminu rozpoczęcia immunizacji czynnej, szczególnie przeciwko patogenom stwarzającym największe zagrożenie infekcyjne: wirusowi grypy oraz bakteriom otoczkowym *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, z zastrzeżeniem, aby szczepionki skierowane przeciwko dwóm ostatnim patogenom były formą skoniugowaną [30]. Z drugiej strony badania dowiodły, że pacjenci z zaostrzeniem cGvHD wymagającym trójkowej terapii immunosupresyjnej lub dawki prednizonu $>0,5$ mg/kg mają niewielkie szanse na wytworzenie ochrony poszczepiennej. Większą możliwość adekwatnej odpowiedzi immunologicznej, według analizy przeprowadzonej przez Wolff i wsp. [18], mają pacjenci otrzymujący terapię dwulekową oraz dawkę prednizonu $<0,5$ mg/kg. Z tego względu szczególnie w grupie pacjentów z cGvHD wskazane byłoby monitorowanie miana przeciwciał ochronnych [3]. W sytuacji zaostrzenia cGvHD wymagającego eskalacji immunosupresji do 3 leków lub istotnego zwiększenia dawki sterydoterapii, najlepiej przerwać program szczepień ochronnych i wznowić po ponownej de-eskalacji terapii immunosupresyjnej.

Duże znaczenie w grupie pacjentów z cGvHD ma przeprowadzenie szczepień ochronnych przeciwko grypie u nich samych, ale też w ich najbliższym otoczeniu. W przypadku dużego zagrożenia epidemiologicznego wirusem grypy u chorych z zaostrzeniem cGvHD można rozważyć podanie drugiej dawki po redukcji intensywności immunosupresji.

Wyjazdy do krajów egzotycznych z określonym narażeniem na zakażenia

Zalecenia dotyczące szczepionek wymaganych w danym kraju należy sprawdzić na stronie Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej (<http://ucmmit.gdynia.pl/index.php/ct-menu-item-17/ct-menu-item-23/25-articles/310-punkt-szczepien>). Najczęściej w krajach azjatyckich i afrykańskich wskazane jest szczepienie przeciwko polio, tężcowi, błonicy, wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (HAV; hepatitis A virus), dodatkowo w niektórych wymagane jest szczepienie przeciwko żółtej febrze. W krajach o zwiększonym ryzyku zakażenia zarodźcem malarii obowiązuje profilaktyka przeciwprzywrotniakowa oraz konieczne jest stosowanie repelentów chroniących przed ukąszeniem przez komary. Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące szczepionek nie omówionych wcześniej.

Szczepienie przeciw wirusowi HAV

Szczepienie przeciw HAV (wirus zapalenia wątroby typu A) zalecane jest w przypadku podróży do obszarów z dużym ryzykiem zakażenia, najwcześniej 6 miesięcy po HCT. Szczepionki dostępne w Polsce zawierają inaktywowany wirus i uważane są za wysoce immunogenne. Zalecane są 2 dawki

podawane domięśniowo w odstępie 6–12 miesięcy [3, 5, 18]. Nie badano odpowiedzi u pacjentów po HCT, ale miano przeciwciał anty-HAV może ulec obniżeniu u pacjentów, u których rozwinie się cGvHD [31].

Szczepienie przeciw żółtej febrze

Szczepienie to zaleca się w przypadku podróży do obszarów z dużym ryzykiem zakażenia. Szczepionka zawiera żywy atenuowany wirus i z tego względu można nią immunizować najwcześniej 2 lata po HCT, pod warunkiem braku cech GvHD i przynajmniej 3 miesiące po odstawieniu leczenia immunosupresyjnego [3].

Wścieklizna

U osób narażonych stosuje się szczepienie poekspozycyjne tzn. w przypadku pokąsania przez zwierzę podejrzanego

o chorobę. Należy podać 5 dawek szczepionki według schematu 0 (dzień narażenia), 3, 7, 14 i 28 dzień. Szczepionka zawiera inaktywowany wirus wścieklizny. U osób ze zwiększonym zawodowym narażeniem na kontakt z wścieklizną można rozważyć profilaktyczną immunizację, ale nie wcześniej niż 12–24 miesięcy po HCT [3].

Szczepienia dotyczące rodziny i osób przebywających w najbliższym otoczeniu chorego po HCT

W odniesieniu do osób z najbliższego otoczenia pacjenta po HCT, włączając w to personel medyczny, zaleca się przede wszystkim szczepienia przeciwko grypie, powtarzane co roku. Należy podkreślić znaczenie polityki szpitala, ponieważ tam, gdzie wprowadzono możliwość szczepienia finansowane z budżetu szpitalnego, znacząco poprawiono stan

Tabela V – Propozycja książeczki szczepień dla pacjentów po HCT
Table V – Proposed vaccination documentation in patients after HCT

Nazwisko i Imię Pesel Rozpoznanie Rodzaj HCT Data HCT Uwagi			
SZCZEPIONKA	DATA PODANIA	POTWIERDZENIE (PIECZĄTKA LEKARZA)	UWAGI
PCV 13		I II III	
PCV 13 (cGvHD) lub PPSV23 (bez cGvHD)			dawka przypominająca 6 mies. po I dawce
Hib		I II III	
GRYPA			Od 6 mies. co roku jesienią (jeśli od 3 mies. 2 dawki)
Td + IPV+aP lub TD+IPV+HIB+aP		I II III	
			opcjonalna dawka przypominająca (12 mies. po I dawce)
HBV		0 I II	
			opcjonalna dawka przypominająca
Przykładowe nazwy handlowe szczepionek: PCV 13 – Prevenar 13 PPSV23 – Pneumo 23; Pneumovax 23 Hib – Hiberix; w szczepionce złożonej Pentaxim Grypa – Vaxigrip, Influvac Td + IPV+aP – Boostrix Polio Td+aP – Boostrix IPV – Imovax Polio TD+IPV+Hib+aP – Pentaxim HBV – Engerix B 20 µg, Euvax B 20 µg, Hepavax Gene TF 20 µg			

immunizacji personelu medycznego, co wpłynęło na oszczędności związane z niższą absencją chorobową pracowników oraz ochronę pacjentów.

Zastosowanie szczepionek żywych (przeciwko VZV i rotawirusowi) powinno skutkować ograniczeniem kontaktu z chorym przez okres około 2–4 tygodni.

Organizacja szczepień w ośrodkach transplantacyjnych

W Polsce zalecenia dotyczące szczepień po HCT są wydawane pacjentom przez ośrodki transplantacyjne, ale tylko niektóre z nich realizują program szczepień u siebie. Jednym z najistotniejszych problemów dotyczących szczepień po HCT pozostaje ich realizacja zgodnie z rekomendacjami – szacuje się, że 26–62% pacjentów nie otrzymuje szczepień lub są one podawane z opóźnieniem [32]. Najczęściej jest to spowodowane wznową choroby po HCT oraz powikłaniami potransplantacyjnymi (GVHD, zakażenia, skaza krwotoczna), ale także decyzją pacjenta. Nie bez znaczenia są również koszty szczepionek. W celu poprawy organizacji szczepień po HCT autorzy rekomendacji proponują:

1. Informacja o zalecanych szczepieniach po HCT powinna być wydawana pacjentom w formie pisemnej, uzupełnionej o „książeczkę szczepień” do wypełnienia (wzór w załączeniu – Tab. V).
2. Powołanie w ośrodku transplantacyjnym koordynatora, który czuwa na realizacją zaleceń dotyczących szczepień (np. kontakt telefoniczny od 6. miesiąca po HCT lub w okresie epidemii grypy itp.) lub organizacja punktu szczepień w szpitalu, w którym znajduje się ośrodek transplantacyjny.
3. Współpraca w zakresie szczepień z ośrodkami hematologicznymi i z lekarzami rodzinnymi.
4. Szeroko pojęta edukacja dotycząca znaczenia szczepień po HCT w środowisku medycznym.

Osobnym zagadnieniem, ale równie ważnym, jest zabieganie środowiska transplantacyjnego o refundację szczepionek zalecanych pacjentom po HCT. Wysoki koszt szczepionek przekracza możliwości finansowe większości chorych, co często uniemożliwia skuteczną realizację programu szczepień po HCT.

Podsumowanie

Po transplantacji komórek krwiotwórczych dochodzi do obniżanie się ochronnego miana przeciwciał, nabytych drogą szczepień w dzieciństwie. W większym stopniu dotyczy to pacjentów po przeszczepieniach alogenicznym, niż autologicznym, jednak zalecenia przedstawione powyżej dotyczą obu grup pacjentów. Skuteczność szczepień i ich bezpieczeństwo nie powinny budzić zastrzeżeń w świetle dostępnych danych literaturowych. Ważne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących wyboru czasu do rozpoczęcia immunizacji czynnej, aby pacjent miał szansę na wytworzenie ochronnego miana przeciwciał. Warunkiem właściwej realizacji programu szczepień po HCT jest jednak stworzenie sprawnych struktur organizacyjnych, edukacja lekarzy oraz

pacjentów, a także refundacja szczepionek dla tej szczególnej grupy chorych.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(6):786–792.
- [2] Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood* 2010;115(19):3861–3868.
- [3] Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44(8):521–526.
- [4] Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):309–318.
- [5] Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood* 2016;127(23):2824–2832.
- [6] Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol* 2016;95(9):1435–1455.
- [7] Eisenberg RA, Jawad AF, Boyer J, et al. Rituximab-treated patients have a poor response to influenza vaccination. *J Clin Immunol* 2013;33(2):388–396.
- [8] Harris AE, Styczynski J, Bodge M, et al. Pretransplant vaccinations in allogeneic stem cell transplantation donors and recipients: an often-missed opportunity for immunoprotection? *Bone Marrow Transplant* 2015;50(7):899–903.
- [9] Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002;117(2):444–450.
- [10] Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for

- pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood* 2000;95(12):3683-3686.
- [11] Giebink GS, Warkentin PI, Ramsay NKC, et al. Titers of antibody to pneumococci in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after vaccination with pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1986;154(4):590-596.
 - [12] Hammarstrom V, Pauksen K, Azinge J, et al. Pneumococcal immunity and response to immunization with pneumococcal vaccine in bone marrow transplant patients: the influence of graft versus host reaction. *Support Care Cancer* 1993;1(4):195-199.
 - [13] Lortan JE, Vellodi A, Jorges ES, Hugh-Jones K. Class- and subclass-specific pneumococcal antibody levels and response to immunization after bone marrow transplantation. *Clin Exp Immunol* 1992;88(3):512-519.
 - [14] Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 5):93-99.
 - [15] Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥ 2 years: an open-label study. *Clin Infect Dis* 2015;61(3):313-323.
 - [16] Hansen J, Black S, Shinefield H, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(9):779-781.
 - [17] Ljungman P, Avetisyan G. Influenza vaccination in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(10):637-641.
 - [18] Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Vaccine* 2011;29(16):2825-2833.
 - [19] Parkkali T, Kayhty H, Ruutu T, et al. A comparison of early and late vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccines after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1996;18(5):961-967.
 - [20] Parkkali T, Ruutu T, Stenvik M, et al. Loss of protective immunity to polio, diphtheria and *Haemophilus influenzae* type b after allogeneic bone marrow transplantation. *APMIS* 1996;104(5):383-388.
 - [21] Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice. Pertussis—not just for kids. *N Engl J Med* 2005;352(12):1215-1222.
 - [22] Firpi RJ, Nelson DR. Viral hepatitis: manifestations and management strategy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;375-380.
 - [23] Vigano M, Vener C, Lampertico P, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(1):125-131.
 - [24] Ljungman P, Aschan J, Gustafsson B, et al. Long-term immunity to poliovirus after vaccination of allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(12):1067-1069.
 - [25] Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(11):300-304.
 - [26] Mahler MB, Taur Y, Jean R, et al. Safety and immunogenicity of the tetravalent protein-conjugated meningococcal vaccine (MCV4) in recipients of related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(1):145-149.
 - [27] Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8):1343-1359.
 - [28] Socie G, Ritz J, Martin PJ. Current challenges in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1 Suppl):S146-S151.
 - [29] Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009;48(10):1392-1401.
 - [30] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(10):1143-1238.
 - [31] WHO. position paper on hepatitis A vaccines: June 2012-recommendations. *Vaccine* 2013;31(2):285-286.
 - [32] Lerchenfeldt SM, Cronin SM, Chandrasekar PH. Vaccination adherence in hematopoietic stem cell transplant patients: a pilot study on the impact of vaccination cards and reminder telephone calls. *Transpl Infect Dis* 2013;15(6):634-638.